

La schizophrénie résistante au traitement

Treatment-resistant schizophrenia

O. Ben Yahyaten

Service de Psychiatrie, Hôpital de Jolimont, La Louvière

RESUME

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique qui entraîne des dysfonctionnements cognitifs, comportementaux et sociaux graves, responsables d'un raccourcissement de l'espérance de vie des patients par une augmentation du risque suicidaire, mais aussi de maladies cardiovasculaires et de cancers. La prise en charge du patient atteint de schizophrénie est globale et les antipsychotiques atypiques, antagonisant la voie dopaminergique, constituent le traitement pharmacologique de référence.

La clozapine, premier antipsychotique atypique découvert, est encore actuellement la molécule la plus efficace vis-à-vis de la schizophrénie, tout en occasionnant le moins d'effets secondaires extrapyramidaux. Son comportement pharmacologique particulier, vis-à-vis des récepteurs sérotoninergiques, muscariniques, et de la voie NMDA semble essentiel à son action. La clozapine est cependant responsable d'effets secondaires immunologiques et métaboliques létaux, empêchant son utilisation en première ligne. Elle est donc réservée aux cas de schizophrénie résistante.

Malgré ce traitement, une population " ultra-résistante " a pu être définie, dont l'amélioration clinique quantifiée par différentes échelles telles que la Brief Psychiatric Rating Scale et la Positive And Negative Syndrome Scale, est insuffisante même sous clozapine. Le traitement, dans ce cas, doit être personnalisé à la symptomatologie du patient, mais l'association de la clozapine à d'autres traitements, pharmacologiques ou non pharmacologiques ne montre pour l'instant que de faibles améliorations.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 169-73

ABSTRACT

Schizophrenia is a psychiatric disorder that causes severe cognitive, behavioral and social dysfunction, responsible for a shortening of the life expectancy of patients, with an increased risk of suicide, cardiovascular disease and cancer. The management of patient with schizophrenia is global and atypical antipsychotics, antagonizing dopamine pathway, are the first line pharmacological treatment.

Clozapine, the first atypical antipsychotic discovered, is currently still the most effective molecule against schizophrenia, while causing less extrapyramidal side effects. Its particular pharmacological behavior towards serotonergic, muscarinic and NMDA receptors, seems essential to its action. However, clozapine is responsible for immunological and metabolic lethal adverse events, preventing its wider use. Clozapine is therefore reserved for resistant schizophrenia cases.

Monitoring patients with different scales such as the Brief Psychiatric Rating Scale and the Positive And Negative Syndrome Scale showed that there were forms of ultra-resistant schizophrenia. The treatment in this case, must be customized to the patient's symptomatology, but the combination of clozapine with other pharmacological or non-pharmacological treatments, shows yet only small improvements.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 169-73

Key words : schizophrenia, treatment-resistant, clozapine, atypical and typical antipsychotics

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique principalement caractérisée par une interprétation du réel différente de celle du reste de la population, qui entraîne des dysfonctionnements cognitifs, comportementaux et sociaux¹. L'évolution de cette pathologie est chronique, avec des phases aiguës et d'autres plus ou moins symptomatiques. La physiopathologie de cette maladie étant encore mal connue, il n'existe aucun examen complémentaire permettant d'affirmer le diagnostic.

Les critères diagnostiques du DSM V associent au moins 2 symptômes caractéristiques (positifs, négatifs et cognitifs - voir tableau), un dysfonctionnement social et/ou professionnel, ainsi qu'une durée d'au moins 6 mois, incluant au minimum 1 mois de symptômes caractéristiques, après exclusion d'un trouble de l'humeur et d'une affection organique².

La schizophrénie est une maladie fréquente, avec une prévalence globale d'environ 0,3 à 0,7 %³. L'évolution des troubles est variable, mais elle entraîne un raccourcissement de l'espérance de vie des patients d'une, voire de deux dizaines d'années, par une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et de cancers^{4,5}, mais aussi une augmentation du risque suicidaire, le taux de suicide chez les schizophrènes étant d'environ 5 %⁶⁻⁸. L'association à d'autres pathologies psychiatriques est fréquente : abus et dépendance aux toxiques, troubles anxieux, troubles de l'humeur^{9,10}.

La schizophrénie a donc un retentissement fonctionnel important, aussi bien pour le patient que pour son entourage. La prise en charge médicale a pour objectif de réduire ces symptômes, et de préserver les capacités cognitives et adaptatives du patient, pour contribuer à son autonomie et à sa qualité de vie¹¹. Les moyens thérapeutiques utilisés correspondent à des traitements pharmacologiques, mais aussi non pharmacologiques. Chez certains patients cependant, le bénéfice thérapeutique est insuffisant, malgré deux séquences de traitement antipsychotique à posologie et durée suffisantes : on parle alors de schizophrénie résistante. Nous verrons ici les traitements de référence de la schizophrénie, puis le traitement de la schizophrénie résistante par la clozapine, et enfin les possibilités associatives des différents traitements en fonction de la symptomatologie du patient.

La prise en charge du patient atteint d'un trouble schizophrénique est globale : elle associe plusieurs professionnels, coordonnés par un soignant référent. Les différentes recommandations mettent en avant l'aménagement du mode de vie du patient : l'éducation, la mise en place d'une psychothérapie, de mesures sociales pour éviter l'isolement, et de mesures hygiéno-diététiques luttant contre les facteurs de risque cardiovasculaires, sont des compléments essentiels au traitement pharmacologique^{11,12}.

Les antipsychotiques, notamment ceux de la deuxième génération, constituent le traitement pharmacologique de référence^{13,14}. Une monothérapie à dose minimale efficace est privilégiée. Des formes galéniques de longue durée d'action sont disponibles dans le cas d'une mauvaise observance. Le traitement est maintenu pendant au moins 2 ans, suivi d'un arrêt progressif. En cas d'épisodes ultérieurs, le traitement est maintenu au moins 5 ans et, le plus souvent, au-delà¹¹.

La schizophrénie résulterait d'un déséquilibre cortico-sous-cortical de la transmission dopaminergique. Les antipsychotiques agissent ainsi en antagonisant la voie dopaminergique, et en particulier, les récepteurs aux monoamines (dopamine, sérotonine, histamine, noradrénaline). Le premier antipsychotique découvert, la chlorpromazine, un dérivé du noyau phénothiazine utilisé tout d'abord comme anesthésiant, a été utilisé chez les patients schizophrènes dans les années 1950 par Delay et Deniker¹⁵⁻¹⁷. Par la suite, d'autres molécules neuroleptiques dérivées du noyau phénothiazine furent mises au point²², ayant pour beaucoup de nombreux effets secondaires, notamment extrapyramidaux¹⁸. Les neuroleptiques atypiques désignent une sous-classe pharmacologique plus spécifique des récepteurs sérotoninergiques, et en particulier des récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, ayant une affinité diminuée pour les récepteurs dopaminergiques D₂, et, de ce fait, moins d'effets extrapyramidaux¹⁹⁻²¹.

Les propriétés recherchées des neuroleptiques dans la schizophrénie sont leur effet sédatif, lié au blocage des récepteurs histaminiques H₁, leur effet " anti-productif ", visant les symptômes positifs tels que les délires, hallucinations et interprétations, et leur effet " anti-déficitaire ", visant les symptômes négatifs. Selon les molécules et leur affinité aux différents récepteurs,

Tableau : Principaux symptômes de la schizophrénie.

Positifs	Négatifs	Cognitifs
Hallucinations	Pauvreté du langage	Désorganisation de la pensée
Délires	Pauvreté motrice : aboulie, amimie, apragmatisme	Désorganisation du discours : coq à l'âne
Déréalisation	Pauvreté du contact social	Désorganisation du comportement
Automatisme mental	Pauvreté affective	Difficultés à se concentrer
	Abrasement de la motivation, anhédonie	Troubles mnésiques

leur action est légèrement différente²¹. Le traitement pharmacologique proposé doit donc être particulièrement adapté à la symptomatologie du patient²³.

Malgré cela, une forte proportion de patients s'est révélée résistante au traitement par les neuroleptiques, jusqu'à la découverte de la clozapine²⁴⁻²⁶.

PRISE EN CHARGE DE LA SCHIZOPHRENIE RESISTANTE : LA CLOZAPINE

La clozapine est le premier antipsychotique atypique à avoir été développé²⁷. Elle fut introduite en Europe en 1971, mais a été retirée du marché en 1975 suite à des effets secondaires mortels liés à un risque accru d'agranulocytose. De nombreuses autres molécules atypiques ont ensuite été développées, ayant moins d'effets secondaires. En 1989, la clozapine fut réintroduite par la FDA pour une utilisation stricte, dans le cadre des schizophrénies résistantes. La clozapine est, en effet, actuellement considérée comme le traitement de choix de la schizophrénie résistante^{28,29}, étant plus efficace que les neuroleptiques typiques³⁰ et atypiques³¹. Elle est plus active à la fois sur les symptômes positifs, mais aussi sur les symptômes négatifs et cognitifs de la maladie, et diminue aussi le risque suicidaire dans la population schizophrène^{28,32-34}.

La supériorité fonctionnelle de la clozapine pourrait s'expliquer pharmacologiquement²⁷. Les neuroleptiques de 2^e génération, dont fait partie la clozapine, nécessitent un taux d'occupation élevé des récepteurs dopaminergiques D2 du striatum (environ 75 %) pour être efficaces³⁵. La clozapine occupant moins de 60 % de ces récepteurs³⁶, la fixation à ce récepteur ne peut expliquer son efficacité. L'action pharmacologique de la clozapine vis à vis d'autres neurotransmetteurs a donc été étudiée : ainsi, sa forte affinité pour les récepteurs 5-HT_{2A}³⁷, et sa capacité à activer la voie NMDA^{38,39} et les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine M1 et M4⁴⁰, semblent impliquées dans son efficacité thérapeutique vis-à-vis de la schizophrénie⁴¹.

La clozapine est donc à la fois une molécule très efficace vis-à-vis de la schizophrénie, mais aussi la molécule occasionnant le moins d'effets secondaires extrapyramidaux. Elle est cependant très toxique pour l'organisme⁴². Etant métabolisée par les polynucléaires neutrophiles, elle occasionne une agranulocytose dans 3,8 à 8 % des cas, létale dans 0,1 à 0,3 % des cas⁴³. Ses effets métaboliques peuvent aussi induire une acidocétose diabétique grave (incidence : 1,2-3,1 %, dont 20 à 30 % de cas mortels)⁴³. Un bilan pré-thérapeutique strict et un contrôle régulier des concentrations sanguines de la molécule permettent cependant son utilisation⁴⁴⁻⁴⁶.

PRISE EN CHARGE DE LA SCHIZOPHRENIE ULTRA-RESISTANTE

Malgré une prise en charge optimale des patients schizophrènes par des traitements de première ou de

deuxième ligne incluant notamment la clozapine, seuls 30 à 50 % présenteraient une amélioration symptomatique significative^{47,48}. Pour quantifier la réponse aux traitements antipsychotiques, aussi bien lors du suivi des patients que pour les essais cliniques, des échelles spécifiques sont utilisées telles que la BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*)^{49,50}, la PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale*)⁵¹, la CGI-S (*Clinical Global Impression Scale*)⁵² et la GAF (*Global Assessment of Functioning*)⁵³. Ainsi la définition d'une population " ultra-résistante " a été proposée correspondant entre autres à des scores BPRS ≥ 45 , CGI ≥ 4 , GAF ≤ 40 , et une amélioration de la BPRS < 20 %, malgré un traitement par clozapine de 8 semaines avec des concentrations plasmatiques $> 350 \mu\text{g/l}$ ⁵⁴. Pour ces patients, une escalade pharmacologique est souvent mise en place. Les recommandations initiales du traitement dans la schizophrénie, qui consistent en une monothérapie avec augmentation des doses en cas d'échec, sont difficile à suivre dans les cas des schizophrénies ultra-résistantes, la clozapine étant toxique dès les concentrations plasmatiques $> 600 \mu\text{g/l}$.

Une association avec d'autres antipsychotiques, de première et deuxième générations, a tout d'abord été testée, ne montrant malheureusement pas de différence significative en matière d'efficacité^{55,56}. L'association à des anticonvulsivants tels que la lamotrigine est plus prometteuse réduisant le score total des symptômes, et des symptômes positifs, tout en améliorant les symptômes négatifs⁵⁷. Récemment, l'adjonction d'agonistes des récepteurs NMDA tels que la glycine, la D-Sérine et la sarcosine ont montré une amélioration clinique des patients traités par l'olanzapine ou la rispéridone, mais pas ceux traités par la clozapine⁵⁸.

L'association à des traitements non pharmacologiques a aussi été tentée. La mise en place d'une TCC (thérapie cognitivo-comportementale) *versus* une thérapie de soutien semble limiter la sévérité des symptômes plus durablement et améliorer les symptômes négatifs^{59,60}. L'utilisation de méthodes physiques telles que l'ECT (*ElectroConvulsive Therapy*) ou le rTMS (*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*) ont de même montré une amélioration des patients, à court terme cependant^{61,62}.

CONCLUSION

La schizophrénie est encore aujourd'hui une maladie dont la physiopathologie est mal connue. La découverte de la clozapine, extrêmement efficace aussi bien sur les symptômes positifs que négatifs, a contribué à développer cette connaissance, notamment via l'étude pharmacologique de cette molécule. La clozapine, ayant potentiellement des effets secondaires létaux, n'est utilisée que dans les cas de résistance aux premières lignes de traitements et notamment aux neuroleptiques atypiques. Cependant, plus de 50 % des patients restent symptomatiques même sous clozapine, et des cas d'ultra-résistance ont même été montrés.

L'association de la clozapine à d'autres traitements, pharmacologiques ou non pharmacologiques ne montre pour l'instant que de faibles améliorations pour ces patients.

Une des voies de recherche correspond à traiter de façon plus globale, les comorbidités psychiatriques entourant la schizophrénie, telles que la dépression, l'anxiété et les abus de substances toxiques. Il en résulte une poly-pharmacologie dont les effets ne peuvent être suivis de façon globale, mais plutôt au cas par cas^{63,64}. D'autres voies de recherche, plus moléculaires cette fois, concernent une hypothétique origine inflammatoire à la schizophrénie⁶⁵. Des études chez les rats auraient ainsi montré un effet positif de l'administration de célécoxib (inhibiteur de la cyclo-oxygénase 2) sur le comportement de rats modèles⁶⁶. Plusieurs études de phase II ont aussi pu montrer un avantage significatif à l'utilisation de cette drogue⁶⁷.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Van Os J, Kapur S : Schizophrenia. *Lancet* 2009 ; 374 : 635-45
2. American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington (VA), American Psychiatric Publishing, 2013
3. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J : A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005 ; 2 : e141
4. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J : Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia : a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry* 2013 ; 170 : 324-33
5. Beary M, Hodgson R, Wildgust HJ : A critical review of major mortality risk factors for all-cause mortality in first-episode schizophrenia : clinical and research implications. *J Psychopharmacol* 2012 ; 26 (5 Suppl) : 52-61
6. Hor K, Taylor M : Suicide and schizophrenia : a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol* 2010 ; 24 (4 Suppl) : 81-90
7. Brugnoli R, Novick D, Haro JM *et al.* : Risk factors for suicide behaviors in the observational schizophrenia outpatient health outcomes (SOHO) study. *BMC Psychiatry* 2012 ; 12 : 83
8. Erlangsen A, Eaton WW, Mortensen PB, Conwell Y : Schizophrenia - a predictor of suicide during the second half of life ? *Schizophr Res* 2012 ; 134 : 111-7
9. Majadas S, Olivares J, Galan J, Diez T : Prevalence of depression and its relationship with other clinical characteristics in a sample of patients with stable schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2012 ; 53 : 145-51
10. Gregg L, Barrowclough C, Haddock G : Reasons for increased substance use in psychosis. *Clin Psychol Rev* 2007 ; 27 : 494-510
11. Haute Autorité de santé française. Guide ALD 23 " Schizophrénies ". Saint-Denis La Plaine, HAS, 2007
12. Becker T, Kilian R : Psychiatric services for people with severe mental illness across western Europe : what can be generalized from current knowledge about differences in provision, costs and outcomes of mental health care ? *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2006 ; 429 : 9-16
13. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB *et al.* : Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd edition. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 (2 Suppl) : 1-56
14. Canadian Psychiatric Association : Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Canadian J Psychiatry* 2005 ; 50 (Suppl 1) : 1S-56S
15. Delay J, Deniker P, Tardieu Y : [Results of hibernation therapy of three cases of psychosomatic diseases]. *Ann Med Psychol (Paris)* 1953 ; 111 : 224-7
16. Delay J, Deniker P : Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry. *J Clin Exp Psychopathol* 1955 ; 16 : 104-12
17. Delay J, Deniker P : Chlorpromazine and neuroleptic treatments in psychiatry. *J Clin Exp Psychopathol* 1956 ; 17 : 19-24
18. Adams CE, Awad GA, Rathbone J, Thornley B, Soares-Weiser K : Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 1 : CD000284
19. Meltzer HY : Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annu Rev Med* 2013 ; 64 : 393-406
20. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM : Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia : a meta-analysis. *Lancet* 2009 ; 373 : 31-41
21. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L *et al.* : Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia : a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013 ; 382 : 951-62
22. WHO Model List of Essential Medicines, 18th list (April 2013)
23. Tandon R : Antipsychotics in the treatment of schizophrenia : an overview. *J Clin Psychiatry* 2011 ; 72 (Suppl 1) : 4-8
24. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH *et al.* : Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics : a review. *Schizophr Res* 2011 ; 133 : 54-62
25. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 789-96
26. Elkis H, Meltzer HY : Therapy-Resistant Schizophrenia. Basel, Karger, *Advances in Biological Psychiatry*, 2010 ; 26
27. Wenthur CJ, Lindsley CW : Classics in chemical neuroscience : clozapine. *ACS Chem Neurosci* 2013 ; 4 : 1018-25
28. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K *et al.* : 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia : a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009 ; 374 : 620-7
29. Meltzer HY : Treatment-resistant schizophrenia - the role of clozapine. *Curr Med Res Opin* 1997 ; 14 : 1-20
30. Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C : Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 : 990-9
31. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C *et al.* : Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 11 : CD006633
32. Kasckow J, Felmet K, Zisook S : Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs* 2011 ; 25 : 129-43
33. Meltzer HY, Okayli G : Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia : impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 : 183-90
34. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ : Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997 ; 8 : 671-7

35. Creese I, Burt DR, Snyder SH : Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976 ; 192 : 481-3
36. Coward DM : General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiatry Suppl* 1992 ; 17 : 5-11
37. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC : Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989 ; 251 : 238-46
38. Javitt DC, Duncan L, Balla A, Sershen H : Inhibition of system A-mediated glycine transport in cortical synaptosomes by therapeutic concentrations of clozapine : implications for mechanisms of action. *Mol Psychiatry* 2005 ; 10 : 275-87
39. Li Z, Huang M, Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY : N-desmethylclozapine, a major metabolite of clozapine, increases cortical acetylcholine and dopamine release in vivo via stimulation of M1 muscarinic receptors. *Neuropsychopharmacology* 2005 ; 30 : 1986-95
40. Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J *et al.* : Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008 ; 165 : 1033-9
41. Lieberman JA, Bymaster FP, Meltzer HY *et al.* : Antipsychotic drugs : comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. *Pharmacol Rev* 2008 ; 60 : 358-403
42. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM : Termination of clozapine treatment due to medical reasons : when is it warranted and how can it be avoided ? *J Clin Psychiatry* 2013 ; 74 : 603-13
43. Cohen D, Bogers JP, van Dijk D, Bakker B, Schulte PF : Beyond white blood cell monitoring : screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry* 2012 ; 73 : 1307-12
44. Alphs LD, Anand R : Clozapine : the commitment to patient safety. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60 (Suppl 12) : 39-42
45. Stark A, Scott J : A review of the use of clozapine levels to guide treatment and determine cause of death. *Aust N Z J Psychiatry* 2012 ; 46 : 816-25
46. Schulte P : What is an adequate trial with clozapine ? : Therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 2003 ; 42 : 607-18
47. McIlwain ME, Harrison J, Wheeler AJ, Russell BR : Pharmacotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011 ; 7 : 135-49
48. Lehman ALJ, Dixon L : APA practice guidelines : Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 (Suppl 2) : 1-56
49. Ventura J, Lukoff D, Nuechterlein K : A Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) expanded version (4.0) : scales, anchor points and administration manual. *Int J Methods Psychiatr Res* 1993 ; 3 : 227-43
50. Overall JE, Gorham DR : The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962 ; 10 : 799-812
51. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA : The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987 ; 13 : 261-76
52. Guy W : ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology (028 Clinical Global Impressions [CGI]). Rockville, MD, National Institutes of Health, 1976 : 218-22
53. Aas IH : Guidelines for rating Global Assessment of Functioning (GAF). *Ann Gen Psychiatry* 2011 ; 10 : 2
54. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R *et al.* : Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2006 ; 29 : 28-33
55. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S : Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia : A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 2009 ; 35 : 443-57
56. Taylor DM, Smith L : Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009 ; 119 : 419-25
57. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V : The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009 ; 109 : 10-4
58. Tsai GE, Lin PY : Strategies to enhance n-methyl-d-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2010 ; 16 : 522-37
59. Barretto EM, Kayo M, Avrichir BS *et al.* : A preliminary controlled trial of cognitive behavioral therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2009 ; 197 : 865-8
60. Turkington D, Sensky T, Scott J *et al.* : A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy for persistent symptoms in schizophrenia : A five-year follow-up. *Schizophr Res* 2008 ; 98 : 1-7
61. Tharyan P, Adams CE : Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; 18 : CD000076
62. Matheson SL, Green MJ, Loo C, Carr VJ : Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia : A systematic meta-review. *Schizophr Res* 2010 ; 118 : 201-10
63. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A : Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2010 ; 23 : 103-11
64. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU : Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy : a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res* 2012 ; 138 : 18-28
65. Müller N, Myint AM, Schwarz MJ : Inflammation in schizophrenia. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2012 ; 88 : 49-68
66. Mizuno M, Sotoyama H, Narita E *et al.* : A cyclooxygenase-2 inhibitor ameliorates behavioral impairments induced by striatal administration of epidermal growth factor. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 10116-27
67. Müller N : The role of anti-inflammatory treatment in psychiatric disorders. *Psychiatr Danub* 2013 ; 25 : 292-8

Correspondance et tirés à part :

O. BEN YAHYATEN
Hôpital de Jolimont
Service de Psychiatrie
Rue Ferrer 159
7100 La Louvière
E-mail : ouissam.benyahyaten@entitejolimontoise.be

Travail reçu le 11 janvier 2013 ; accepté dans sa version définitive le 14 mars 2014.